

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-290868

(43)Date of publication of application : 28.11.1988

(51)Int.Cl.

C07D241/08
// A61K 31/495
A61K 31/495

(21)Application number : 62-126476

(71)Applicant : FUJISAWA PHARMACEUT CO
LTD

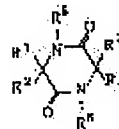
(22)Date of filing : 22.05.1987

(72)Inventor : SHIMAZAKI NORIHIKO
HENMI KEIJI
HASHIMOTO SHINJI

(54) DIKETOPIPERAZINE DERIVATIVE AND SALTS THEREOF

(57)Abstract:

NEW MATERIAL:A diketopiperazine derivative shown by formula I [R¹ and R³ are lower alkyl; R² are H or ar (lower)alkyl which may contain halogen; R⁴ is ar(lower) alkyl which may contain halogen; R⁵ and R⁶ are H or lower alkyl] and a salt thereof.



EXAMPLE: 3,6-cis-Bis(4-chlorobenzyl)-1,4-dimethyl-3,6-bis(methylthio)piperazine-2,5- dione.

USE: Useful as an antagonist for blood platelet activating factor and as a preventive and a remedy for allergic diseases and thrombosis.

PREPARATION: For example, as shown by the reaction formula, a compound shown by formula II is reduced and then treated with a compound shown by formula III to give a compound shown by formula I. The reaction is preferably carried out in a solvent such as methanol at room temperature.



⑫ 公開特許公報(A)

昭63-290868

⑤Int.Cl.⁴
C 07 D 241/08
// A 61 K 31/495

識別記号

ABF
ACB

庁内整理番号

6529-4C

④3公開 昭和63年(1988)11月28日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑬発明の名称 ジケトピペラジン誘導体およびその塩類

⑭特 願 昭62-126476

⑮出 願 昭62(1987)5月22日

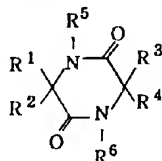
⑯発 明 者 島 崎 憲 彦 茨城県新治郡桜村梅園2-5-4-602
⑯発 明 者 逸 見 恵 次 茨城県新治郡桜村梅園2-17-1
⑯発 明 者 橋 本 真 志 茨城県新治郡桜村竹園2-11-6
⑰出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町4丁目3番地
⑱代 理 人 弁理士 植木 久一 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

ジケトピペラジン誘導体およびその塩類

2. 特許請求の範囲



(式中、 R^1 および R^3 は低級アルキルチオ、 R^2 は水素またはハロゲンを有していてもよいアル(低級)アルキル、 R^4 はハロゲンを有していてもよいアル(低級)アルキル、 R^5 および R^6 は水素または低級アルキルをそれぞれ意味する)

で示されるジケトピペラジン誘導体およびその塩類。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

この発明は新規なジケトピペラジン誘導体およびその塩類に関するものであり、この化合物は

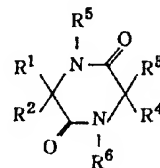
PAF(血小板活性化因子)拮抗剤等として有用なものである。

〔従来の技術および発明が解決しようとする問題点〕

従来から、PAF拮抗剤としては種々の化合物が知られているが、それらはPAF拮抗作用や副作用等の点で必ずしも満足されるものではなく、この発明者等は新しいPAF拮抗剤の開発を企図した。なお、この発明のジケトピペラジン誘導体は新規化合物である。

〔発明の構成および効果〕

この発明のジケトピペラジン誘導体は次の一般式で示される。



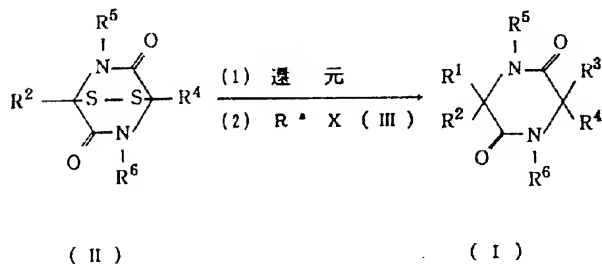
(式中、 R^1 および R^3 は低級アルキルチオ、 R^2 は水素またはハロゲンを有していてもよいアル(低級)アルキル、 R^4 はハロゲンを

有していてもよいアル（低級）アルキル、
 R^5 および R^6 は水素または低級アルキルを
 それぞれ意味する）

上記化合物（I）の塩類としては例えば塩酸塩
 や臭化水素酸塩等の酸付加塩が挙げられる。

この発明のジケトピペラジン誘導体（I）は、
 例えば下記の方法により製造することができる。

製法 1



またはその塩類

またはその塩類

に記載されており、その他の化合物もこれと同様
 にして製造することができる。

また上記製法 2 で使用される原料化合物（III）
 のうち、3,6-ビス（メチルチオ）-1,4-ジメチル
 ピペラジン-2,5-ジオンは、例えば「テトラヘド
 ロン」第 37 巻、第 2053 頁（1981 年）に
 記載されており、その他の化合物もこれと同様に
 して製造することができる。

次にこの明細書で採用している種々の定義につ
 いて以下に説明する。

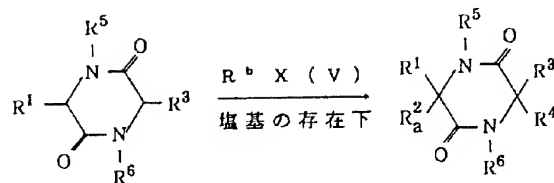
「低級」とは特にことわらない限り、炭素数
 1～6 を意味する。

「低級アルキルチオ」としては、例えばメチル
 チオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピル
 チオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ
 等が挙げられる。

「ハロゲン」としては、塩素、臭素、弗素、沃
 素が挙げられる。

「アル（低級）アルキル」としては、例えばベン
 ジル等のモノ（またはジまたはトリ）フェニル

製法 2



またはその塩類

またはその塩類

（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および
 R^6 は前と同じ意味、 R^2 および R^b はハロ
 ゲンを有していてもよいアル（低級）アルキ
 ル、 R^a は低級アルキル、X は酸残基をそれ
 ぞれ意味する）

上記製法 1 で使用される原料化合物（II）のう
 ち、1,4-ジベンジル-5,7-ジメチル-2,3-ジチ
 ア-5,7-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-
 6,8-ジオンおよびその製法は、例えば「テトラヘ
 ドロン」第 37 巻、第 2054 頁（1981 年）

（低級）アルキルが挙げられる。

「低級アルキル」としては例えば、メチル、エ
 チル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチ
 ル、ヘキシル等が挙げられる。

「酸残基」としては、例えば塩素、臭素、弗
 素、沃素等のハロゲンが挙げられる。

化合物（II）、（IV）および（Ia）の塩類とし
 ては、塩酸塩や臭化水素酸塩等の酸付加塩が挙げ
 られる。

次に上記製法 1、2 について説明する。

製法 1

この方法によれば、化合物（II）またはその塩
 類を還元し、次いで化合物（III）を作用させるこ
 とにより、化合物（I）またはその塩類を製造す
 ることができる。

この反応は、通常、例えばメタノールの如くこ
 の反応に悪影響を及ぼさない溶媒中に行なわれ
 る。反応塩度も特に限定されることはなく、室温
 程度でも反応は十分に進行する。

製法 2

この方法によれば、化合物(Ⅳ)またはその塩類に塩基の存在下で化合物(Ⅴ)を作用させることにより、化合物(Ⅰa)またはその塩類を製造することができる。

ここで使用される塩基としては、ブチルリチウム等のアルキルリチウム、リチオシクロヘキシルイソプロピルアミン等のリチオシクロアルキル(アルキル)アミン等が挙げられる。

この反応は通常、例えばテトラヒドロフラン等の様なこの反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行なわれ、反応は冷却下に行なわれることが多い。

上記製法1、2の目的化合物(Ⅰ)および(Ⅰa)は、常法により反応液から単離・精製され、所望の塩に導くことができる。

目的化合物(Ⅰ)および医薬として許容されるその塩は、PAFの拮抗作用を有しており、従って、例えばアレルギー症状、血栓症等のPAF起因の疾患の予防および治療薬として有用である。

目的化合物(Ⅰ)または医薬として許容されるその塩は通常、人を含む哺乳動物に、カプセル、

安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン等の保存剤；クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸等の安定剤；例えばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウム等の懸濁剤；分散剤；例えば水等の水性希釈剤；例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、白色ワセリン等のベースワックス等の如く医薬用として常用される種々の有機もしくは無機添加物を含んでいることができる。

この発明の有効成分の投与量は、患者の体重および／または年齢および／または疾患の種類、またさらには投与経路の種類のような種々の要因によって変化する。一般的には有効投与量は1mg～1g／日、好ましくは10mg～500mg／日の範囲から適宜選択することができる。前記1日総用量は、1日当たり6～12時間の間隔で患者に分割投与してもよい。

次に、この発明を実施例により説明する。

実施例1

マイクロカプセル、錠剤、顆粒、粉末、トローチ、シロップ、エアロゾル、吸入剤、溶液、注射液、懸濁液、エマルジョン、坐剤、軟膏等のような慣用の医薬組成物の形で投与することができる。

この発明の医薬組成物は、例えばしょ糖、でん粉、マンニット、ソルビット、乳糖、ぶどう糖、セルロース、タルク、磷酸カルシウム、炭酸カルシウム等の賦形剤；例えばセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、しょ糖、でん粉等の結合剤；例えばでん粉、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩、ヒドロキシプロピルでん粉、ナトリウムグリコールでん粉、炭酸水素ナトリウム、磷酸カルシウム、クエン酸カルシウム等の崩壊剤；例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等の潤滑剤；例えばクエン酸、メントール、グリシン、オレンジ末等の芳香剤；例え

1,4-ジベンジル-5,7-ジメチル-2,3-ジチア-5,7-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン-6,8-ジオン(0.27g)のメタノール(10ml)懸濁液を水冷下に攪拌しつつ、15分間を要して水素化ほう素ナトリウム(0.25g)を徐々に加える。同温度で5分間攪拌した後、反応液に沃化メチル(0.48ml)を加え、更に30分間攪拌を継続する。溶媒を減圧下35℃以下の温度で留去し、残渣を水で処理した後塩化メチレンで4回抽出する。抽出液を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧乾固すると、シス-3,6-ビス(メチルチオ)-3,6-ジベンジル-1,4-ジメチルピペラジン-2,5-ジオン(0.30g)が得られた。これをイソプロピルエーテル-n-ヘキサンの混合溶媒を用いて再結晶し、その精製品を得た。

融点：97.5～98.5℃

IR(ヌジオール)：1660, 1640 cm^{-1}

NMR(CDCl₃, δ): 2.20(6H, s), 2.92(2H, AB, J=15Hz), 3.14(6H, s), 3.36(2H, AB, J=15Hz), 6.72～7.28(10H, m)

実施例 2

1-ベンジル-5,7-ジメチル-2,3-ジチア-5,7-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン-6,8-ジオン(0.1g)のメタノール(5 ml)懸濁液を氷冷下に撹拌しつつ、13分間を要して水素化ほう素ナトリウム(0.12g)を徐々に加える。次いで同温度で7分間撹拌した後沃化メチル(0.23 ml)を加え、更に30分間撹拌を継続する。減圧下30℃で溶媒を留去し、残渣を水で処理した後、塩化メチレンで3回抽出する。抽出液を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧濃縮する。該濃縮液を、シリカゲル(3.9g)の充填されたカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム)に展開して精製すると、3-ベンジルス-3,6-ビス(メチルチオ)-1,4-ジメチルピペラジン-2,5-ジオンの結晶(50 mg; 融点117.5~118.5℃)と、3-ベンジルトランス-3,6-ビス(メチルチオ)-1,4-ジメチルピペラジン-2,5-ジオンの結晶(60 mg; 融点127.5~128.5℃)が得られた。

ドロフラン(10 ml)溶液を加える。同温度で2分間撹拌した後、4-クロロベンジルブロミド(0.53g)を加え、さらに1時間撹拌を継続する。反応液を室温まで加温し、飽和塩化ナトリウム水溶液に注ぐ。水相を塩化メチレンで数回抽出した後抽出液を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後減圧濃縮する。残渣を、シリカゲル(6g)の充填されたカラムクロマトグラフィー[展開溶媒:ベンゼンと酢酸エチルの混合液(4:1)]に展開する。目的物質を含む画分を集めて減圧乾固し、残渣をイソプロピルエーテルとヘキサンの混合液を用いて結晶化すると、3,6-シス-ビス(4-クロロベンジル)-1,4-ジメチル-3,6-ビス(メチルチオ)ピペラジン-2,5-ジオン(65 mg)が得られた。

融点: 143~145℃

I R (ヌジヨール): 1660, 1490, 1370 cm^{-1}

N M R (CDCl₃, δ): 2.25(6H, s), 2.90(2H, d, J=14Hz), 3.10(6H, s), 3.80(2H, d, J=14Hz), 6.75(4H, d, J=8Hz), 7.10

(シス体の物性):

I R (ヌジヨール): 1655 cm^{-1}

N M R (CDCl₃, δ): 2.20(3H, s), 2.32(3H, s), 2.98(3H, s), 3.26(3H, s), 3.18(1H, d, J=13Hz), 3.68(1H, d, J=12Hz), 4.22(1H, s), 7.00~7.40(5H, m)

(トランス体の物性):

I R (ヌジヨール): 1655 cm^{-1}

N M R (CDCl₃, δ): 1.60(3H, s), 2.00(3H, s), 3.08(3H, s), 3.28(3H, s), 3.16(1H, d, J=13Hz), 3.78(1H, d, J=13Hz), 4.64(1H, s), 7.12~7.48(5H, m)

実施例 3

シクロヘキシルイソプロピルアミン(0.51 ml)とブチルリチウムのヘキサン溶液(0.1g/ml, 16 ml)から調製したリチオシクロヘキシルイソプロピルアミンのテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を-70℃に保ち、2分間を要して、3,6-ビス(メチルチオ)-1,4-ジメチルピペラジン-2,5-ジオン(0.20g)の乾燥テトラヒ

(4H, d, J=8Hz)

出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 植木 久一

代理人 弁理士 浅草 栄三

